

氏名	前 田 恭 子		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	第4224号		
学位授与年月日	平成14年12月26日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者		
学 位 論 文 名	Relationship between the p53 Pathway and Estrogen Receptor Status Endometrioid-type Endometrial Cancer. (子宮体癌(EM)におけるestrogen receptor(ER)発現とp53経路異常の関連)		
論文審査委員	主 査 教 授 石 河 修	副主査 教 授 福 島 昭 治	
	副主査 教 授 平 川 弘 聖		

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】体癌はER消失例で予後が悪いが、ER消失機序の報告は少ない。また、ERはhdm2, p53に結合しp53を安定化する。今回子宮体癌64例を対象にER消失機序を解明し、p53経路異常との関連も検討した。

【方法】(1) p14ARFのmutationをSSCP法にてscreeningした。(2) p14ARFおよびERのCpG islandのメチル化の有無をMSP法にて検討した。ER CpG islandのメチル化についてはbandの信号強度により、メチル化スコアを算出した。(3) INK4a geneのexon1 βおよびexon2の欠失をMultiplex PCR法にて決定した。(4) p14ARF, hdm2, p53, ERの発現を免疫染色にて検討した。判定は核染色率にて行い、下記を異常とした。p14ARF; 5%未満、P53; 5%以上、hdm2; 15%以上。P53経路の構成因子の1因子でも異常を認めた場合を経路異常とした。

【結果】子宮体癌64症例中17例(26.6%)がER陰性症例であった。メチル化スコアは、ER陽性症例は1.60、陰性症例は3.93 ( $p=0.0074$ ) と、ER CpG islandのメチル化はERの有無と有意に相関していた。特にERのtranscription開始部位へ+310/+529の部位のメチル化が重要であった。p53経路異常は体癌で34例(53.1%)と高頻度に認められた。P14ARFの遺伝子異常は稀で、P14ARF CpG islandのメチル化はP14ARF消失とは相関がなかった。ER陽性、陰性症例でのp53経路異常は21.3% (10/47), 35.3% (6/17) ( $p=0.329$ ) であった。

【結語】子宮体癌において、ER CpG islandのメチル化は、重要なER消失機序の1つと考えられた。ER CpG islandのメチル化部位は、乳癌と子宮体癌では異なっていた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

子宮体癌はEstrogen Receptor (ER) 消失例で予後が悪いが、ER消失機序の報告は少ない。また、ERはhdm2, p53に結合しp53を安定化する。今回著者は、子宮体癌64例を対象にER消失機序を解明し、p53経路異常との関連も検討した。

著者は、(1) p14ARFのmutationをSingle Strand Comformation Polymorphism (SSCP) 法にてスクリーニングした。(2) p14ARFおよびERのCpG islandのメチル化の有無をMethylation-Specific PCR (MSP) 法にて検討した。ER CpG islandのメチル化についてはバンドの信号強度により、メチル化スコアを算出した。(3) INK4a geneのexon1 βおよびexon2の欠失をMultiplex PCR法にて決定した。(4) p14ARF, hdm2, p53, ERの発現を免疫染色にて検討した。判定は核染色率にて行い、下記を異常とした。p14ARF; 5%未満、p53; 5%以上、hdm2; 15%以上。p53経路の構成因子の1因子でも異常を認

めた場合を経路異常とした。

子宮体癌64症例中17例 (26.6%) がER陰性症例であった。メチル化スコアは、ER陽性症例は1.60、陰性症例は3.93 ( $p=0.0074$ ) と、ER CpG islandのメチル化はERの有無と有意に相関していた。特にERのtranscription開始部位へ+310/+529の部位のメチル化が重要であった。p53経路異常は体癌で34例 (53.1%) と高頻度に認められた。p14ARFの遺伝子異常は稀で、p14ARF CpG islandのメチル化はp14ARF消失とは相関がなかった。ER陽性、陰性症例でのp53経路異常は21.3% (10/47), 35.3% (6/17) ( $p=0.329$ ) であった。

以上より、子宮体癌において、ER CpG islandのメチル化は、重要なER消失機序の1つと考えられた。ER CpG islandのメチル化部位は、乳癌と子宮体癌では異なっていた。

本研究は、子宮体癌におけるER消失機序およびERと細胞周期異常との関わりの解明に大きく寄与する先駆的研究であり、よって著者は博士 (医学) の学位を授与されるに値するものと判定された。